*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg*
*Vorstand: Prof. Dr. phil. et med. F. Flury*

# Beitrag zur Toxikologie technischer Weichmachungsmittel

**(Dimethylphtalat, Dibutylphtalat, Triorthokresylphosphat, Tributylphosphat)**

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Heinrich Eller

aus Fulda

---

Würzburg 1937

Buchdruckerei Georg Graßer, vormals Franz Staudenraus.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Referent:
*Prof. Dr. phil. et med. F. Flury*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

*Meinem lieben verstorbenen Vater in Dankbarkeit gewidmet.*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0153

# Beitrag zur Toxikologie techn. Weichmachungsmittel.

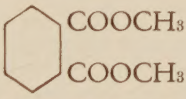
(Dimethylphtalat, Dibutylphtalat, Triorthokresylphosphat, Tributylphosphat)

Im Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg wurden in den letzten Jahren in einer größeren Arbeit*) eine Reihe von organischen Lösungs- und Weichmachungsmitteln, die in der modernen Technik eine große Rolle spielen, im Tierversuch toxikologisch untersucht. Zweck der Untersuchungen war es, durch eine möglichst genaue Kenntnis der Giftwirkung dieser Stoffe die Arbeiter, die sich in der Technik mit ihrer Verarbeitung befassen, vor gesundheitlichen Schädigungen zu schützen.

Im Zusammenhang mit diesen Arbeiten habe ich im Pharmakologischen Institut Würzburg (Prof. F. Flury) 2 Phtalate (Dimethylphtalat, Dibutylphtalat) und 2 Phosphate (Triorthokresylphosphat, Tributylphosphat) im Tierversuch auf ihre Giftwirkung hin untersucht. Mit allen 4 Weichmachungsmitteln — untersucht wurden gereinigte Präparate der I. G. Farbenindustrie — wurden Injektionsversuche mit weißen Mäusen und akute Inhalationsversuche mit Katzen angestellt.

## *1. Dimethylphtalat.*

Dimethylphtalat von der Formel




ist eine farb- und geruchlose Flüssigkeit, die wasserunlöslich ist und keine freie Säure enthält. Das Molekulargewicht ist 194,08, spezifisches Gewicht 1,190; Kp.: 158—169,4° und der Flammpunkt 132°. Der Phtalsäureester, der im Handel auch unter dem Namen Palatinol M bekannt ist, besitzt ein gutes Löse- und Gelatiniervermögen für Collodiumwollen und acetonlösliche Acetylcellulose. Er wird hauptsächlich verwendet zur Herstellung von plastischen Massen aus Acetylcellulose und als Weichmachungsmittel für Kautschukmischungen.

Über Vergiftungen mit Dimethylphtalat, besonders durch Einatmung seiner Dämpfe, ist in der Literatur bisher nichts bekannt geworden, was im Hinblick auf die verhältnismäßig geringe Flüchtigkeit des Esters ja auch begreiflich ist. Immerhin drohen den Arbeitern bei dem modernen Aufbringen von Lacken durch das sog. Spritzverfahren, bei dem der Esternebel in wesentlich höheren Konzentrationen eingeatmet werden muß, Gefahren genug, die den Tierversuch durchaus rechtfertigen.

*) vgl. Flury-Wirth, zur Toxikologie d, Lösungsmittel, Arch. Gewerbepatholog. 5,1 (1934)

Um erst einmal ein allgemeines Bild von der Gefährlichkeit des Esters zu bekommen, wurden zunächst Injektionsversuche mit weißen Mäusen angestellt. Jungen Tieren wurde der Stoff in langsam steigender Konzentration subkutan injiziert. Beobachtungsdauer 14 Tage. Das Ergebnis zeigt folgende Tabelle.

Tabelle I a

Versuchsstoff: Dimetylphtalat Versuchstiere: weiße Mäuse

| Vers. Nr. | Tier-gew. g | Angew. Menge mg/g | Verhalten nach Injektion |
|---|---|---|---|
| 1 | 19 | 4 | Dyspnoe in den ersten Stunden, Erholung nach 1 Tag |
| 2a | 18 | 5 | Anfangs leichte Dyspnoe, sonst o. b. B. |
| 2b | 22 | 5 | wie bei Tier 2a. |
| 3 | 23 | 6,5 | Nach 30' Reaktion auf äussere Reize herabgesetzt.<br>Nach 40' schwere Dyspnoe und Cyanose.<br>Nach 7 h Seitenlage<br>Nach 23 h 15 Tier tot. |
| 4 | 23 | 8,5 | Nach 20' Dyspnoe, bleibt in Seitenlage liegen.<br>Nach 3 h starke Dyspnoe und Cyanose.<br>Nach 6 h Seitenlage, Cornealreflex —.<br>Nach 21 h Tier tot. |
| 5 | 25 | 10 | Nach 40' kann das Tier sich nur schwer aus erzwungener Seitenlage erheben.<br>Nach 1 h 10' Dyspnoe, träges Umherkriechen.<br>Nach 3 h Seitenlage, Cyanose.<br>Nach 4 h Rückenlage, Reflexe erloschen, Atmung kaum noch wahrnehmbar.<br>Nach 19 h 45' Tier tot. |

Die Versuche zeigen, daß die tödliche Grenzdosis bei etwa 6 mg/g Tier liegt. Unterhalb dieser Menge überlebten alle Tiere und zeigten nur vorübergehend leichte Dyspnoe. Oberhalb der letalen Dosis starben alle Tiere nach durchschnittlich 20 Stunden, nachdem sie vorher starke Dyspnoe und Cyanose zeigten und nach etwa 5 Stunden in Seitenlage zu liegen kamen.

Zu den nun folgenden Inhalationsversuchen an Katzen sei zunächst die Methodik kurz geschildert:

Alle 4 Ester wurden in mehreren Strömungsversuchen auf ihre toxikologische Wirkung bei der Einatmung geprüft. Dabei wurden mit einer Ausnahme in jedem Versuch jeweils 2 Katzen verwendet. Als Einwirkungsart konnte nur die Einatmung von Esternebel-Luftgemisch in Frage kommen, da die Arbeiter in der Technik derselben Wirkung ausgesetzt sind. Das Esternebel-Luftgemisch wurde

in der Weise hergestellt, daß eine durch einen Kompressor erzeugte und mittels Rotameter genau dosierte Luftmenge in einem Zerstäubungsapparat nach dem Regener Prinzip*) einen feinen Esternebel erzeugte. Dieses konzentrierte Nebel-Luftgemisch wurde durch einen zweiten Luftstrom, dessen Strömungsgeschwindigkeit ebenfalls verändert werden konnte, verdünnt und in einen Tierversuchsraum von 100 l eingeblasen. Dieser Raum war ein mit einer Schiebeschleuse versehener viereckiger Kasten mit Glaswänden, durch welche die Tiere gut zu beobachten waren.

Die einzelnen Konzentrationen wurden dadurch errechnet, daß die während der Einwirkungszeit verbrauchte Estermenge

Tabelle Ib

Versuchsstoff: Dimethylphtalat Versuchstiere: Katzen

| Vers. Nr. | Tiergew. kg | Angew. Menge mg/l | Angew. Menge Etwa Vol % entspr | Vers.-dauer Min, | Verhalten im Versuchsraum | Nachwirkungen | Sektionsbefund |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | 2,0 | 1,73 | 0,02 | 405 | Stark. Speichelfluß u. Augentränen, beides im Verlauf des Versuches abnehmend; Erregung. | Frißt kurz nach Herausnahme, zeigt in den nächsten 14 Tagen keinerlei Erscheinungen. | — |
| 1b | 1,6 | „ | “ | „ | Wie bei Tier Ia | Fluchtversuch beim Umsetz., rasche Erholg. | — |
| 2a | 1,8 | 9,63 | 0,1 | 390 | Maul-, Nasen-, Augenreiz, besonders zu Beginn starker Speichelflnß. | Tier anfangs etwas mitgenommen, nach 1 Tag völlig erholt. | — |
| 2b | 1,3 | „ | „ | 390 | Stark. Schleimhautreiz, Unruhe, Tier macht Fluchtversuch. | Bei Herausnahme matt u. benommen. Reagiert in den nächsten 2 Tagen kaum auf äußere Reize. Aug. verklebt, erbricht, stark kachektisch. Nach 3 Tagen Tier tot, | Lung. anämisch kein Ödem, knötchenartige Verhärtungen (Parasiten). Im Mediastinum Blutkoagula. |

*) vgl. Flury-Wirth, zur Toxikologie d. Lösungsmittel, Arch. Gewerbepathol. 5,46 (1934)

(in mg) durch die gesamte durchgeströmte Luftmenge (in l) dividiert wurde. Auf diese Weise ergab sich der Wert in mg/l.

Die Gesamtströmungsdauer schwankte bei den einzelnen Versuchen zwischen $2^1/_2$ und $7^1/_2$ Stunden. Die Versuchsströmungsdauer war im Durchschnitt um etwa $^3/_4$ Stunde kürzer, da vor Einbringen der Tiere in 4 Fällen 45', in 3 Fällen 30' und in 1 Fall 60' vorgeströmt wurde.

Die Temperatur im Versuchsraum betrug durchschnittlich $19^0$, die Zeit der Nachbeobachtung der Tiere 14 Tage.

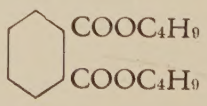
Das Versuchsergebnis bei Dimethylphtalat ist aus vorstehender Tabelle ersichtlich.

Nach dieser Tabelle zeigten die beiden Tiere Ia und Ib bei der niedrigen Konzentration von rund 2 mg/l nur Schleimhautreize während der Strömungsdauer und erholten sich nach Versuchsende schnell (Tier Ib machte sogar Fluchtversuch beim Umsetzen). Von den Tieren 2a und 2b, die über fast die gleiche Zeit einer 5 fach höheren Konzentration ausgesetzt waren, ging Tier 2 b nach starken Reizerscheinungen während des Versuchs und steigender Kachexie in der Folgezeit nach etwa 3 Tagen zugrunde (Sektion ergab Parasiten), während sich Tier 2 a nach den gleichen Reizerscheinungen und anfänglicher Schwäche in kurzer Zeit wieder völlig erholte. Bei allen 4 Versuchstieren zeigten sich keine narkotischen Erscheinungen.

Zusammenfassend läßt sich über die Giftwirkung von Dimethylphtalat im Tierversuch Folgendes sagen: Bei der Inhalationsmethode rief der Ester auch in höherer Konzentration lediglich heftige Schleimhautreize hervor, die, abgesehen von Tier 2 b, das man als Parasitenträger aus dieser Bewertung ausschließen kann, zu keinerlei Nachwirkungen führten. Bei der subkutanen Einwirkung auf weiße Mäuse dagegen, stellte sich eine durchaus nicht ungefährliche, aber uncharakteristische Giftwirkung des Stoffes heraus.

### *II. Dibutylphtalat.*

Dibutylphtalat hat die Formel




Der Ester besitzt dieselben Eigenschaften wie Dimethylphtalat, ist also farb- und geruchlos, wasserunlöslich und enthält keine freie Säure. Das Molekulargewicht ist 278,17; das spezifische Gewicht 1,046; Kp: 200—$216^0$ und der Flammpunkt $160^0$. Dibutylphtalat ist ein vorzügliches Gelatiniermittel für die verschie-

densten Collodiumwollen; es besitzt gleichzeitig ein sehr hohes Lösevermögen für Harze wie Öle und ist weitgehend indifferent gegen Pigmente. Seine Hauptverwendung findet es bei der Herstellung von Lackfilmen. Es ist durch so hervorragende Eigenschaften wie hohe Lichtechtheit, Kältebeständigkeit und geringe Flüchtigkeit zu einem der wichtigsten und gebräuchlichsten Weichmachungsmittel geworden, vor allem für solche Collodiumwollelacke, die zur Herstellung von transparenten oder deckenden Metall- und Holzüberzugslacke, Isolierlacke und Streichlacke benutzt werden.

Trotz dieser starken Verwendung in der Technik sind auch von Dibutylphtalat in der Literatur bisher keine Schädigungen des Menschen bekannt geworden. Über die Wirkung des Esters auf Tiere liegen ebenfalls keinerlei Veröffentlichungen vor.

Es wurden die gleichen Tierversuche wie beim vorigen Ester angestellt. Die folgenden Tabellen zeigen die Versuchsergebnisse.

Tabelle II a

Versuchsstoff: Dibutylphtalat. Versuchstiere: weiße Mäuse

| Vers. Nr. | Tier-gew. g | Angew. Menge mg/g | Verhalten nach Injektion |
|---|---|---|---|
| 1 | 21 | 5 | Leichter Augenreiz, sonst o. b. B. |
| 2 | 24 | 10 | Tier o. b. B. |
| 3 | 18 | 12,5 | Tier o. b. B. |
| 4 | 18 | 15 | Augenreiz, (r. Auge verquollen), starke Tränensekretion. |
| 5 | 17 | 17,5 | Anfangs leichte Dyspnoe, doch schnelle Erholung. |
| 6 | 17 | 20 | Tier o. b. B. |
| 7 | 16 | 30 | Vorübergehend leichte Reflexsteigerung. |
| 8 | 16 | 50 | Tier o. b. B. |
| 9 | 18 (=1 ccm) | 55 | Leichter Augenreiz, sonst o. b. B. |

Die Tabelle zeigt, daß alle 9 Versuchstiere den Ester bis zur höchst-anwendbaren Konzentration (1 ccm Stoffmenge) ohne wesentliche Erscheinungen vertrugen und eine tödliche Dosis auch nicht annähernd zu erreichen war.

Tabelle II b

Versuchsstoff: Dibutylphtalat Versuchstiere: Katzen

| Vers. Nr. | Tier-gew. kg | Angew. mg/l | Angew. Etwa Vol % entspr | Ver-suchs-dauer Min. | Verhalten im Versuchsraum | Nach-wirkungen | Sektions-befund |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1a | 2,5 | 10,72 | 0,09 | 330 | Zu Beginn Speichelfluß, immer stärker werdende Unruhe, Umherlaufen, Kratzen a. d. Wand, mitunter Schreien. Nach 210 Apathie, ruhiges Verhalten bis Versuchsende. | Kurz nach Herausnahme mäßiges Speicheln, in 1h völlig erholt. | — |
| 1b | 2,1 | „ | „ | „ | Speichelfluß, Zukneifen der Augen. Nach 200 Apathie b. Versuchsende. | Gelegentlich Speicheln. doch schnell. Erholg. ohne sonstige Nachwirkung. | — |

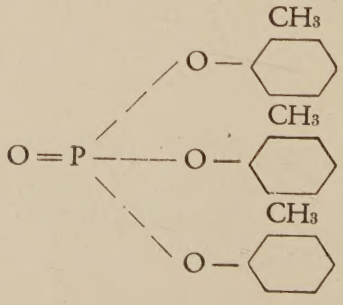
Beide Versuchstiere zeigten bei der relativ hohen Konzentration von rund 11 mg/l außer anfänglicher Schleimhautreizung späterhin keinerlei Erscheinungen, sodaß hier von weiteren Inhalationsversuchen Abstand genommen wurde.

Dibutylphtalat erwies sich danach im Injektions- wie Inhalationsversuch als praktisch so gut wie ungiftig.

Bei einem Vergleich der beiden toxikologisch untersuchten Phtalate ergibt sich, daß Dimethylphtalat im Gegensatz zu dem in unseren Versuchen praktisch ungiftigen Dibutylphtalat subkutan durchaus nicht harmlos ist, während es auf dem Wege der Einatmung weniger gefährlich zu sein scheint.

### *III. Triorthokresylphosphat.*

Triorthokresylphosphat von der Formel



ist eine farb- und geruchlose, wasserfreie, ölige Flüssigkeit von neutraler Reaktion. Der Ester zeichnet sich aus durch hohen Kp: 275—280°, minimalen Dampfdruck, starke selektive Lösungskraft für Phenole und geringe Löslichkeit in Wasser. Sein Molekulargewicht ist 318,18; das spezifische Gewicht 1,179 und der Flammpunkt 230°. Der Stoff enthält weder freie Phosphorsäure noch freies Kresol. Seine Hauptverwendung findet er infolge seines vorzüglichen Gelatiniervermögens für Collodiumwollen in Collodiumwollelacke, denen er eine hohe Festigkeit und gute Elastizität verleiht*). Er findet weiterhin Verwendung in Harz- und Lederlacken; auch mit Celluloseäther ist er gut verträglich, schlecht dagegen mit Acetylcellulose.

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Estern weiß bei Triorthokresylphosphat die Literatur des letzten Jahrzehnts über verschiedene Vergiftungen des Menschen zu berichten. Zwar sind es in allen Fällen keine Inhalationsschädigungen, doch sind sie zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus des Esters im Organismus von großer Wichtigkeit.

Zunächst eine vereinzelt dastehende Gelegenheitsursache der Vergiftung (2): Im Juli 1929 übergoß sich ein Arbeiter beim Destillieren von Roh-Trikresylphosphat durch unvorsichtiges Hantieren mit heißem Trikresylphosphat. Er erlitt schwere Verbrennungen im Gesicht, an Brust, Bauch und Extremitäten und starb unter rapidem Kräfteverfall nach 7 Tagen, nachdem er Phenolharn mit Eiweiß ausgeschieden hatte. Der Sektionsbefund ergab bronchopneumonische Herde in der Lunge; Magen und Darm waren o. B. In den Leichenteilen konnte weder Kresol noch Trikresylphosphat nachgewiesen werden. Es wurde damals ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem eingetretenen Tod und der Trikresylphosphatvergiftung angenommen.

Die übrigen in der Literatur bekannten Vergiftungen mit Triorthokresylphosphat sind auf absichtlichen oder unabsichtlichen Genuß dieses Esters zurückzuführen.

So wurden in der ersten Nachkriegszeit von Arbeitern technisches Trikresylphosphat aus den Betrieben entwendet und auf Grund seiner öligen Konsistenz als Salatöl und Butterersatz im Haushalt verwendet. Die Folge war: Erkrankung einer ganzen Familie an schweren peripheren Lähmungserscheinungen, die man damals angeblich als Solaninvergiftung ansprach. (2).

In ausgedehntem Maße machte sich die Giftwirkung des Triorthokresylphosphats 1930 in den Vereinigten Staaten in Form der sog. Ingwerlähmung (2) bemerkbar. Dort erkrankten plötzlich mehrere 1000 Personen nach Genuß eines nicht unter die Prohibition fallenden alkoholischen Ingwerextraktes an einer merk-

*) Bei weißen oder hellbunten Lacken, wo trotz hoher Lichtechtheit eine gewisse Vergilbung auftritt, wird er durch Tributylphosphat ersetzt.

würdigen und neuartigen Krankheit, deren Hauptmerkmale in einer 10—20 tägigen Inkubationszeit und einer anschließenden peripheren Lähmung der unteren und oberen Extremitäten bestanden. Man ging der zunächst noch unbekannten Ursache nach und konnte chemisch wie tierexperimentell einwandfrei feststellen, daß es etwa 2% iges dem Ingwerextrakt von unbekannter Seite beigemengtes Triorthokresylphosphat war, das diese Lähmungserscheinungen hervorrief. Mit der Unterbindung des Handels mit diesem verfälschten Ingwerextrakt hörte auch die Epidemie auf. Ganz ähnlich, jedoch harmloser und in weitaus kleinerem Ausmaß war 1931 die Ingwerlähmung in Südkalifornien*).

Entsprechend den Ingwerlähmungen in Amerika tauchte in den nächsten 2 Jahren teils in Holland und Frankreich teils auch bei uns in Deutschland das gleiche Krankheitsbild nach Genuß von Apiolkapseln bei schwangeren Frauen auf. (2) Die Apiolkapseln selbst, — Apiol ist ein ätherisches Öl der Petersilie — die ärztlicherseits als Diureticum und Chininersatz dienten, in Laienkreisen aber als ein beliebtes Abortivmittel Verwendung fanden, stellten sich in reiner Form als völlig ungiftig heraus. Die meisten Kapseln enthielten aber eine Beimengung von 28—50%iger Triorthokresylphosphorsäure und damit war auch hier die gleiche schädliche Ursache wie bei den amerikanischen Ingwerlähmungen eindeutig festgestellt. Weshalb man gerade diesen Ester zur Fälschung des Apiols und des Ingwerextraktes genommen hat, ist bis heute ein Rätsel geblieben, zumal er weder im Geschmack noch im Geruch dem Apiol oder Ingwer ähnlich ist. Jedenfalls wurden damals auf Grund obiger Feststellungen sämtliche Apiolkapseln, soweit noch erreichbar, aus dem Handel gezogen um damit jede weitere Verbreitung der Krankheit zu verhindern**)

Die klinischen Erscheinungen der Triorthokresylphosphatvergiftung sind sowohl bei den Apiollähmungen (2) wie auch bei den schon zu Anfang des Jahrhunderts vereinzelt beobachteten Phosphorkreosotschädgiungen (10) und den Ingwerschnapslähmungen (11) genau die gleichen: Nach einer erscheinungsfreien Latenzperiode von etwa 2—3 Wochen nach Einnahme der entsprechenden Mittel entwickelt sich eine schwere Polyneuritis, die mit Paraesthesien beginnt und unter völligem Fehlen von Sensibilitätsstörungen rasch zu symmetrischen mit Atrophien einhergehenden Lähmungen der Füße und Hände führt. Achillesreflexe fehlen, Patellareflexe sind

*) Hier dürfte jedoch nach Ansicht von Fühner keine Fälschung, sondern eine unabsichtliche Verunreinigung durch die Substanz vorliegen, da man damals in der dortigen chemischen Industrie Triorthokresylphosphat als Extraktionsmittel für die Drogen benutzte und der Ester auch nur in einer Konzentration von 0,25--0,50% vorlag.

**) Erinnert sei in diesem Zusammenhang nur an das Hamburger Verbot im Jahre 1932, das sich nach Bekanntwerden eines Falles von Rückenmarklähmung in Altona nach Genuß von Apiolkapseln auf den weiteren Verkauf derselben in den Apotheken erstreckte.(2)

erhalten. Im Bereich der befallenen Muskulatur besteht elektrisch eine komplette Entartungsreaktion. Die Prognose ist, trotz der schweren Erscheinungen, verhältnismäßig gut, da bei dem größten Teil der beobachteten Fälle nach 1—2 Jahren eine vollständige Arbeitsfähigkeit wieder eintrat und nur vereinzelte Fälle zum Tode führten.

Was die Dosis des Triorthokresylphosphats angeht, die beim Menschen Polyneuritis hervorrufen kann, würde nach den Erfahrungen bei einer Vergiftung schon 0,5 ccm dieses Esters in Apiolkapseln die Lähmung herbeiführen können (9). Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben, daß die Schwere der Lähmungen der Größe der Dosis parallel läuft, die Latenzzeit dagegen trat bei allen Versuchstieren unabhängig von der Dosierung auf. Groß und Grosse *) stellten bei Kaninchen und Hunden eine letale Dosis von je 0,1, bei Katzen und Meerschweinchen eine solche von 0,3—0,5 g pro kg fest.

Trotz dieser eindeutigen tierexperimentellen Feststellungen und der einheitlichen klinischen Erscheinungen beim Menschen ist uns von dem Wirkungsmechanismus des Esters im Organismus nur wenig bekannt. Aus der Literatur wissen wir etwa Folgendes:*) Triorthokresylphosphat wird, im Gegensatz zu seinen beiden praktisch ungiftigen isomeren Formen, dem Tri-meta- und dem Tri-para-kresylphosphat, von Schleimhaut, Peritoneum und unverletzter äußerer Haut resorbiert und wirkt kumulativ. Die Substanz wird in 24—48 Stunden unvollständig, aber unverändert im Harn ausgeschieden. Durch die Darmwand findet keine Ausscheidung statt.

Eine Spaltung in Kresol und Phosphorsäure scheint nicht zu erfolgen. Die motorischen Lähmungen ganz bestimmter Muskelgruppen an den Extremitäten, sowie der Ausfall des Achillesreflexes beim Menschen, weisen auf die besondere Affinität des Esters für gewisse periphere Teile des Nervensystems hin. Die Deutung der Latenzperiode (4) wird nach Carillo in dem primären Angriff des Mylinmantels bzw. der Schwann'schen Zellen gesucht, sodaß erst nach Zerstörung des erkrankten Myelins der Achsencylinder seiner Hülle beraubt ist; danach wäre also die Inkubationszeit die Äusserung des allmählichen Markscheidenzerfalls, infolgedessen nicht spezifisch für die Triorthokresylphosphatvergiftung. Diese Annahme deckt sich zum Teil mit den histopathologischen Befunden von Smith und Lillie (9), die an reichlichen Tier- und auch Menschenmaterial eine Degeneration der Myelinscheiden der peripheren Nerven fanden; daneben fanden sie allerdings auch degenerative Veränderungen der Vorderhornzellen des ganzen Rückenmarks besonders derjenigen der Lumbal- und Cervikalgegend. Pathologisch-anatomische Untersuchungen von Groß und Grosse (2) weisen das Gift in die Reihe der Capillargifte.

*) vgl. Chem. Zentralblatt, 104. Jahrg. (1933), Bd. 2, 1, S. 1212.

Während alle bisherigen Tierversuche den Ester, entsprechend den von ihm bekannten Schädigungen, auf seine perorale Giftwirkung hin prüften, wurde nun die Giftigkeit des Esters subkutan und auf dem Inhalationsweg untersucht. Wir kamen dabei zu folgenden Ergebnissen.

Tabelle III a

Versuchsstoff: Triorthokresylphosphat Versuchstiere: weiße Mäuse

| Vers. Nr. | Tiergew. g | Angew. Menge mg/g | Verhalten nach Injektion |
|---|---|---|---|
| 1 | 24 | 5 | Tier o. b. B. |
| 2 | 25 | 10 | Tier o. b. B. |
| 3 | 15 | 12 | Tier macht am 1. Tag kranken Eindruck, rasche Erholung am 2. Tag. |
| 4a | 21 | 12,5 | Nach 24 h leichte Dyspnoe, doch schnelle Erholung. |
| 4b | 16 | „ | Nach 24 h Dyspnoe, nach 3 Tagen 21 h Seitenlage, starke Cyanose, Cornealreflex-, nur noch schwache Lebenszeichen vorhanden. Nach 4 Tagen Tier tot. |
| 5 | 13 | 13 | Nach 3 Tagen reagiert kaum auf äussere Reize, Dyspnoe, l. Auge zugekniffen. Nach 3 Tagen 18 h Tier tot. |
| 6a | 16 | 15 | Leichte Dyspnoe, rasche Erholung nach 1 Tag. |
| 6b | 20 | „ | Wie bei Tier 6 a. |
| 7 | 19 | 16 | Nach 1 Tag Dyspnoe und Cyanose, Lähmung der hinteren Extremitäten. Nach 3 Tagen Seitenlage, starke Cyanose, Cornealreflex -. Nach 3 Tagen 17 h Tier tot. |
| 8 | 16 | 17 | Anfangs Dyspnoe, in wenigen Tagen jedoch völlige Erholung. |
| 9 | 14 | 17,5 | Nach 19 h Zittern, Ataxie. Nach 1 Tag 19 h mäßige Lähmung der Extremitäten (vor allem der hinteren). Nach 2 Tagen vollkommene Parese der Beine, starker Muskelkrampf. Nach 2 Tagen 18 h Tier tot. |
| 10 | 12 | 18 | Nach 3 Tagen 16 h liegt Tier tot im Kasten. |
| 11 | 19 | 20 | Nach 1 h Dyspnoe. Nach 19 h schwere Dyspnoe, Tremor, Lähmung der hinteren Extremitäten. Nach 1 Tag 16 h Tier tot. |

Die tödliche Grenzdosis liegt etwa um 12 mg/g Tier. Unterhalb dieser Menge überlebten alle Tiere und zeigten keine besonderen Erscheinungen. Oberhalb der tödlichen Dosis starben von

9 Tieren 6 und zwar zeigten sie nach anfänglicher Dyspnoe und Cyanose Lähmungen der Extremitäten, die zuweilen mit Zittern und fibrillären Muskelzuckungen einhergingen. Die übrigen 3 Tiere erholten sich nach mäßiger Dyspnoe verhältnismäßig rasch, ohne irgendwelche paretischen Erscheinungen zu zeigen.

Das Ergebnis bei subkutaner Einspritzung ist klar und eindeutig: Entsprechend der peroralen Giftwirkung des Esters (Literatur), kommt es bei der subkutanen Einverleibung bei weißen Mäusen in den meisten Fällen ebenfalls zu peripheren Lähmungen der Extremitäten, die bei den kleinen Tieren nach wenigen Tagen zum Tode führen.

Tabelle III b

Versuchsstoff: Triorthokresylphosphat Versuchstiere: Katzen

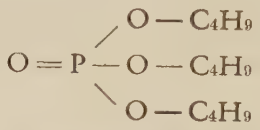
| Vers. Nr. | Tier-gew. kg | Angew. Menge mg/l | Angew. Menge Etwa Vol % entspr. | Vers.-Dauer Min. | Verhalten im Versuchsraum | Nach-wirkungen | Sektions-befund |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1,8 | 0,26 | 0,002 | 450 | Unruhe. Kneifen der Augen, Speichelfluß Nach 45' Defäkation, in den nächsten 2 Stunden Nachlassen der Reizerscheinung. Nach 300' apathisches Verhalten bis Versuchsende. | Anfgs. Schreien jedoch in 10' völlige Erholung. | — |
| 2a | 2,4 | 2,68 | 0,02 | 405 | Außer Schleimhautreizungen zu Beginn, nichts Besonderes. | Nach Herausnahme etwas verlangsamt in seinen Bewegungen, aber völlig o. b. B. | — |
| 2b | 2,7 | „ | „ | „ | Die anfänglichen Schleimhautreizungen halten bis Versuchsende an, zu Beginn starke Unruhe. | Sofort nach Herausnahme Aufhören des Speichelns, schnelle Erholung. | — |

Diese Tabelle zeigt, daß alle 3 Versuchstiere, von denen Tier 1 einer Konzentration von 0,26 mg/l und die Tiere 2a und 2b einer solchen von 2,68 mg/l ausgesetzt waren, nur Reizerscheinungen der Schleimhäute zeigten und sich bald nach Herausnahme aus dem Versuch völlig erholten. Narkotische- oder gar Lähmungserscheinungen konnten bei diesen niedrigen Konzentrationen nicht beobachtet werden. Leider war es infolge der hohen Viskosität

des Esters, die eine einwandfreie Vernebelung mit der mir zur Verfügung stehenden Apparatur nicht zuließ, unmöglich, eine höhere Konzentration zu erzielen, sodaß die Frage der letalen Grenzdosis und des Eintretens von Lähmungserscheinungen auf dem Atemweg bei diesem Ester offen bleiben mußte.

### *IV. Tributylphosphat.*

Tributylphosphat von der Formel



ist eine wasserhelle und wasserunlösliche, fast geruchlose Flüssigkeit, die sich mit den meisten organischen Lösungsmitteln mischen läßt. Das Molekulargewicht des Esters ist 266,23; spezifisches Gewicht 0,979; Kp: 180° und Flammpunkt 160°.

Entsprechend seines hohen Gelatiniervermögens für Collodiumwolle und seiner guten Verträglichkeit mit Acetylcellulose und Celluloseäthern findet er in erster Linie Verwendung bei der Herstellung von lichtechten Lacken, Celluloid und plastischen Massen, denen er neben hoher Lichtechtheit gute Kältebeständigkeit verleiht. Auch in Kunstleder läßt er sich, mit Ricinusöl gemischt, vorteilhaft verarbeiten.

Über Tributylphosphat ist in der Literatur nichts zu finden. Auch Tierversuche mit diesem Stoff scheinen bisher noch keine vorzuliegen.

Meine Versuchsergebnisse mit dem Ester zeigen die folgenden Tabellen.

Tabelle IV a

Versuchsstoff: Tributylphosphat Versuchstiere: weiße Mäuse

| Vers. Nr. | Tier-gew, g | Angew. Menge mg g | Verhalten nach Injektion |
|---|---|---|---|
| 1 | 15 | 2 | Zu Beginn Dyspnoe und leichte Cyanose, Erholung nach 1 Tag. |
| 2 | 15 | 3 | Nach 4 h Dyspnoe, Cyanose. Nach 19 h in Seitenlage vorgefunden, Cornealreflex -. Nach 22 h Seitenlage, Zuckungskrampf des ganzen Körpers. Nach 28 h Rückenlage, stärkste Cyanose. Nach 39 h Tier tot. |
| 3a | 22 | 5 | Nach 6 h Dyspnoe, Seitenlage. Nach 20 h Tier tot. |
| 3b | 19 | 5 | Nach 5 h Rückenlage, starke Dyspnoe und Cyanose, Cornealreflex-. Nach 30 h Tier tot in Seitenlage. |
| 4 | 21 | 8 | Nach 5 h Rückenlage bei starker Dyspnoe. Nach 24 h Tier tot. |
| 5 | 15 | 9 | Nach 19 h Seitenlage, Cyanose, Cornealreflex -. Nach 21 h Zuckungskrämpfe in Seitenlage. Nach 25 h Tier tot. |
| 6a | 21 | 10 | Anfangs starke Dyspnoe, bleibt am ersten Tag in erzwungener Seitenlage liegen; trotzdem Tier nach 6 Tagen völlig erholt. |
| 6b | 21 | 10 | Nach 40' bereits Dyspnoe. Nach 5 h Rückenlage. Nach 8 h Atmung ganz herabgesetzt, keinerlei Reaktionen mehr, nach 24 h Tier tot. |
| 7 | 22 | 12 | Nach 4 h Rückenlage, schwere Dyspnoe und Cyanose. Nach 7 h Cornealreflex -. Nach 24 h Tier tot. |

Die tödliche Dosis liegt hier schon bei etwa 3 mg g Tier. Unterhalb dieser Menge überlebte das Versuchstier, das nur anfangs Dyspnoe und leichte Cyanose zeigte. Oberhalb der letalen Dosis starben von 8 Versuchstieren 7 nach ca. 24 Stunden unter schweren dyspnoischen und cyanotischen Erscheinungen; bei 2 Tieren wurden außerdem kurz vor dem Tod Zuckungskrämpfe des ganzen Körpers beobachtet. Das einzige überlebende Tier oberhalb der letalen Grenzdosis erholte sich nach schwerer Dyspnoe erst nach 6 Tagen.

Tabelle IV b

| Vers. Nr. | Tier-gew. kg | Angew. Menge mg/1 | Angew. Menge Etwa Vol. % entspr. | Vers.-Dauer Min. | Verhalten im Versuchsraum |
|---|---|---|---|---|---|
| 1a | 2,25 | 24,51 | 0,2 | 300 | Zu Beginn heftiger Speichelfluß, Augenkneifen. Nach 60' Dyspnoe, starkes Absinken der Atemfrequenz von 67 auf 39 innerhalb 40'. Nach 120' verstärkte Dyspnoe. Nach 210' schweres Taumeln in unvollständige Seitenlage. Nach 240' Seitenlage bis Versuchsende. |
| 1b | 1,85 | „ | „ | „ | Anfangs starke Schleimhautreizung, Unruhe. Nach 20' schreit Tier längere Zeit. Nach 45' Dyspnoe. Nach 130' leichtes Taumeln, das sich bald verstärkt und nach 210' zur vorübergehenden, aber in der Folgezeit immer länger dauernden Seitenlage führt. |
| 2a | 1,6 | 22,4 | 0,2 | 150 | In den ersten Minuten starker Speichelfluß, Augenkneifen, Unruhe. Bereits nach 30' Taumeln, Seitenlage. In den nächsten 30' für kurze Zeit erfolgreiche Aufrichtungs- und Gehversuche. Anschließend Dyspnoe, Heraustreten der Krallen. In der Folgezeit mehrere ruckartige aber erfolglose Aufrichtungsversuche unter schwerst. Taumeln. |
| 2b | 2,6 | „ | „ | „ | Nach anfänglichem starkem Schleimhautreiz schon nach 40' leichtes Taumeln. Nach weiteren 10' Taumeln verstärkt, Tier kann nur noch durch Spreizen der Vorderpfoten sich auf den Beinen halten. Nach 65' erstes Fallen aus Stand in Seitenlage. In der Folgezeit mehrere erfolgreiche Aufrichtungsversuche, einige Schritte unter schwerstem Taumeln und wieder Fallen in Seitenlage. |
| 3a | 2,1 | 2,53 | 0,02 | 390 | In den ersten 90' starker Speichelfluß, Augenkneifen. Nach 210' Dyspnoe. Nach 300' erneutes heftiges Speicheln, Erregung, leichtes Taumeln. In der restlichen Versuchszeit schweres Taumeln und Ataxie, jedoch kein Eintritt von Seitenlage. |
| 3b | 3,1 | „ | „ | „ | Wie bei Tier 3a. |

Versuchsstoff: Tributylphosphat Versuchstiere: Katzen

| Nachwirkungen | Sektionsbefund |
|---|---|
| Kurz nach Herausnahme schweres Taumeln, Fallen in Seitenlage, länger anhaltendes Schreien. Nach 60' Schleimabsonderung. 5 h nach Herausnahme Tier tot. | Vermehrter Flüssigkeitsgehalt der Lunge, leichtes Randemphysem. Herz, Nieren, Leber o. b. B. |
| Kein Schreien, sonst Verhalten wie Tier Ia. 5 h 30' nach Herausnahme Tier tot. | Bronchopneumonie im r. Unterlappen, beginnend im r. Oberlappen, verstärkter Flüssigkeitsgehalt der Lunge. |
| In den ersten 30' Schreien, z. T. erfolgreiche Gehversuche unter schwerstem Taumeln, heftiges Speicheln. Nach 1 Tag Tremor am ganzen Körper. Nach 2 Tagen 3 h Tier tot. | Emphysemlunge, Stauungsleber, sonst nichts Besonderes. |
| Nach Herausnahme matt und benommen. Bleibt in erzwungener Seitenlage liegen. Nach 20' Speicheln und Wiederaufrichten des Tieres. Nach einem Tag wieder Eintritt der Seitenlage, Zuckungskrämpfe, Dyspnoe. Nach 2 Tagen Tier tot. | Emphysem der Lunge, Trachea voll Schleim, Stauungsleber. |
| Nach Herausnahme Taumeln. Tier matt und benommen. Zunehmende Kachexie in den ersten 4 Tagen. Am 5. Tag Seitenlage, erfolglose Gehversuche, Freßunlust. Am 6. Tag fast reaktionslos, r. Auge verklebt, Stehunvermögen, wird schließlich mit Milchsonde ernährt. Nach 7 Tagen Tier tot. | Lunge zeigt normalen Luft- und Blutgehalt, kein Oedem, Bronchopneumonie, Trachitis, Leber etwas hyperämisch. Herz und Niere o. b. B. |
| In den ersten 5 Tagen wie Tier 3a. Am 6. und 7. Tag dauernde Seitenlage, mitunter Speicheln, Trachealrasseln. Nach 8 Tagen Tier tot. | Lunge, bronchopneumonische bis kirschgroße Herde, Flüssigkeitsgehalt etwas vermehrt. Trachitis. Niere, Milz und Leber o. b. B. |

Aus dieser Tabelle geht Folgendes hervor: Die ersten 4 Versuchstiere gingen bei einer Konzentrationseinwirkung von ca. 23mg 1 alle zugrunde und zwar die Tiere Ia und Ib nach einer 4stündigen Strömungsdauer in etwa 5 Stunden nach Versuchsabsetzung, während die Tiere 2a und 2b nach einer nur 2stündigen Strömungsdauer noch ungefähr 2 Tage aushielten. Alle Tiere zeigten während des Versuchs in den ersten Stunden sehr starke Reizerscheinungen. Späterhin kamen narkotische Erscheinungen wie Taumeln und Seitenlage hinzu, die auch kurze Zeit nach Versuchsabsetzung noch zu beobachten waren. Bei den Tieren 2a und 2b waren außerdem kurz vor dem Tod Zuckungskrämpfe des ganzen Körpers vorhanden. Um Vergleichsmöglichkeiten mit Triorthokresylphosphat zu schaffen, erniedrigten wir im nächsten Versuch die Konzentration etwa um das Zehnfache (auf 2,53 mg/1); so kamen wir fast auf die gleiche Konzentration, wie wir sie bei dem Trikresylphosphatester im günstigsten Fall erreicht hatten. Nun stellte sich heraus, daß beide Tiere (3a und 3b) nach anfänglichem heftigem Schleimhautreiz und früh eintretender Dyspnoe bereits nach 5 Stunden die ersten narkotischen Erscheinungen zeigten, die sich gegen Versuchsende verstärkten und zu schwerem Taumeln und Ataxie führten. Nach Herausnahme der Tiere aus dem Kasten stellte sich in den nächsten Tagen unter immer stärkerer Abmagerung allmählich Seitenlage ein. Am 7. bzw. 8. Tag gingen die Tiere schließlich ein. Die Sektion ergab bei beiden Katzen bronchopneumonische Herde in der nicht ödematösen Lunge und Entzündungserscheinungen in den oberen Atemwegen.

Tributylphosphat zeigt also subkutan und auf dem Inhalationsweg eine starke toxikologische Wirkung, als deren Hauptsymptome neben Reiz- und Entzündungserscheinungen der Schleimhäute Reizungen im Zentralnervensystem festgestellt werden konnten.

Im Vergleich zu Triorthokresylphosphat scheint Tributylphosphat sowohl subkutan als auch bei der Einatmung der weitaus giftigere Stoff zu sein.

## *Zusammenfassung.*

Auf ihre toxische Wirkung wurden im Tierversuch untersucht: Die beiden Phtalate Dimethylphtalat und Dibutylphtalat sowie die beiden Phosphate Triorthokresylphosphat und Tributylphosphat. Und zwar wurde die Einwirkung dieser 4 Weichmachungsmittel subkutan an weißen Mäusen und auf dem Inhalationsweg an Katzen geprüft.

*Das Ergebnis war Folgendes:*

I. Dimethylphtalat zeigte subkutan bei weißen Mäusen eine mäßige, uncharakteristische Giftwirkung (letale Grenzdosis 6 mg/g Tier). Auf dem Weg der Einatmung rief der Ester bis zu einer

Konzentration von etwa 10 mg/l lediglich heftige Schleimhautreizungen hervor, die bei den gesunden Tieren ohne erkennbare Nachwirkungen blieben.

II. Dibutylphtalat war sowohl subkutan (Höchstdosis 55 mg/g Tier) wie auch auf dem Inhalationsweg (Konzentration ca. 11 mg/l) praktisch ungiftig.

Bei einem Vergleich der beiden Phtalate ergibt sich hinsichtlich ihrer toxischen Wirkung, daß Dimethylphtalat im Gegensatz zum praktisch harmlosen Dibutylphtalat subkutan eine mäßige Giftwirkung besitzt.

III. Triorthokresylphosphat rief subkutan in höheren Konzentrationen (16—20 mg/l) in den meisten Fällen spezifische periphere Lähmungen der Extremitäten hervor, eine Wirkung des Esters, die sich mit seiner in der Literatur bereits bekannten peroralen Giftwirkung vollkommen deckt. Bei der Untersuchung auf dem Inhalationsweg blieb die Frage nach der Giftwirkung des Stoffes aus schon erwähnten technischen Gründen offen.

IV. Tributylphosphat war subkutan (letale Grenzdosis 3 mg/g Tier) wie auch auf dem Weg der Einatmung (tödliche Dosis 2,5 mg/l) von hoher, vermutlich zentraler Giftwirkung.

Vergleichen wir die Versuchsergebnisse beider Phosphate miteinander, so ergibt sich subkutan wie auf dem Inhalationsweg eine wesentlich höhere Giftwirkung des Tributylphosphats.

## Literaturverzeichnis.


1 *I. G. Farbenindustrie,* Lösungsmittel, Weichmachungsmittel, Frankfurt a. Main 1930.

2 *Fühner,* Sammlung von Vergiftungsfällen,
Bd. 3, A 211 u. 212
Bd. 5, A 404.

3 *Chemisches Zentralblatt,*
102. Jahrg. (1931), Bd. 1, 2, S. 3632,
104. Jahrg. (1933), Bd. 2, 1, S. 1212,
104. Jahrg. (1933), Bd. 2, 2, S. 3451.

4 *Berichte über die* gesamte Physiolog. u. experimentell. Pharmakologie (Rona), Bd. 75 (1934), S. 748.

5. *Flury-Wirth,* Zur Toxikologie der Lösungsmittel, Arch. Gewerbepatholog. 5, 1—90, (1934).

6 *Kamp,* Beitrag zur Toxikologie des Phtalsäure-Diäthylesters, Dissert. Würzburg 1934.

7 *Hesse,* Über die Wirkung von Methylglykolacetat bei der Einatmung, Dissert. Würzburg 1932.

8. *Flury,* Moderne gewerbl. Vergift. in pharmakolog.-toxikolog. Hinsicht, Archiv für exp. Path. und Pharm., Bd. 138, 65—82 (1928).

9 *Van Itallie,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 165, 97 (1932).

10 *Jagdhold,* Deutsch. med. Wochenschr. 1932, Bd. 1, 623/24.

11 *Rechnitz,* Münch. med. Wochenschr. 1932, Bd. 1, 100/101.


Zum Schlusse möchte ich Herrn Universitätsprofessor Dr. Flury für die gütige Überlassung des Themas meinen besten Dank aussprechen. Ebenso danke ich dem Assistenten Herrn Dr. med. O. Klimmer für die liebenswürdige Unterstützung bei Ausführung der Versuche.

## Lebenslauf.

Am 28. April 1912 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Joseph Eller in Fulda geboren. Ich besuchte dort zunächst die Vorschule und anschließend das humanistische Gymnasium, an dem ich Ostern 1932 die Reifeprüfung bestand. Ich widmete mich dem Studium der Medizin während der vorklinischen Semester in Wien, Marburg und Würzburg, wo ich im Herbst 1934 mein vorärztliches Examen ablegte. Die beiden ersten klinischen Semester verbrachte ich in München, die restlichen wieder in Würzburg, wo ich im Herbste 1937 das medizinische Staatsexamen bestand.

---

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt zu haben.

Würzburg, den 8. Dezember 1937.

*Heinz Eller*